

МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД

MEDICAL REVIEW

vol. XLVIII ♦ 2012 ♦ № 3

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Григоров (*гл. редактор*)
Проф. д-р М. Балева (*зам. гл. редактор*)
Проф. д-р Е. Паскалев (*научен секретар*)

Проф. д-р Р. Аргирова
Проф. д-р М. Боянов
Проф. д-р А. Гудев
Проф. д-р И. Диков
Д-р Р. Икономов
Доц. д-р А. Йотов
Д-р Ж. Карагьозова
Доц. д-р Р. Коларов
Доц. д-р Л. Ламбрева
Доц. д-р Е. Манов
Доц. д-р Б. Маринов
Доц. д-р Г. Ончев
Д-р Пл. Попиванов
Доц. д-р Е. Стойнев
Д-р Ж. Сурчева
Д-р Л. Тачева
Доц. д-р А. Тончева
Д-р С. Филчев
Доц. д-р Св. Христова
Доц. д-р О. Чолаков
Доц. д-р Зл. Янкова

M. Vanach, M.D., Poland

Prof. A. Pezzano, M.D., Italy

Prof. J. Raboch, M.D., Czech Republic

Prof. J. Schoenfeld, M.D., Israel

Editorial Board

Prof. M. Grigorov, M.D. (*Editor-in-Chief*)
Prof. M. Baleva, M.D. (*Deputy Editor-in-Chief*)
Prof. E. Paskalev, M.D. (*Scientific Secretary*)

Prof. R. Argirova, M.D.
Prof. M. Boyanov, M.D.
Prof. A. Gudev, M.D.
Prof. I. Dikov, M.D.
R. Ikonov, M.D.
Assoc. Prof. A. Yotov, M.D.
Zh. Karagyozova, M. D.
Assoc. Prof. R. Kolarov, D.D.S.
Assoc. Prof. L. Lambreva, M.D.
Assoc. Prof. E. Manov, M. D.
Assoc. Prof. B. Marinov, M. D.
Assoc. Prof. G. Onchev, M.D.
Pl. Popivanov, M.D.
Assoc. Prof. E. Stoinev, M.D.
Zh. Surcheva, M.D.
L. Tacheva, M.D.
Assoc. Prof. A. Toncheva, M.D.
S. Filtchev, M.D.
Assoc. Prof. Sv. Hristova, M.D.
Assoc. Prof. O. Cholakov, M.D.
Assoc. Prof. Zl. Yankova, M.D.

Редакционен съвет

Проф. д-р М. Ачкова
Проф. д-р В. Влахов
Чл.-кор. проф. д-р Д. Дамьянов
Проф. д-р И. Карагьозов
Проф. д-р В. Коларски
Проф. д-р Т. Лисичков
Чл.-кор. проф. д-р Вл. Овчаров
Проф. д-р Св. Торбова
Проф. д-р Н. Цанков
Проф. д-р М. Цветков
Проф. д-р Д. Чавдаров
Проф. д-р Й. Шейтанов

Editorial Council

Prof. M. Achkova, M.D.
Prof. V. Vlahov, M.D.
Corresp. memb. Prof. D. Damyanov, M.D.
Prof. I. Karagyozov, M.D.
Prof. V. Kolarski, M.D.
Prof. T. Lisichkov, M.D.
Corresp. memb. Prof. Vl. Ovcharov, M.D.
Prof. Sv. Torbova, M.D.
Prof. N. Tsankov, M.D.
Prof. M. Tsvetkov, M.D.
Prof. D. Chavdarov, M.D.
Prof. Y. Sheytanov, M.D.

Мед. преглед
Med. pregled

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ОБЗОРИ

<i>Н. Кълвачев, О. Миков и И. Христова.</i> Западнонилска треска	5
<i>Г. Ингилизова и И. Костов.</i> Неуспешната матурация на човешки овоцити – потенциална причина за неизяснен инфертилитет.....	18
<i>Б. Найденова-Стоева и Сл. Филчев.</i> Хранителна алергия, кърмене и бронхиална астма.....	24
<i>Г. Ангов, Ю. Петрова, И. Петрова и М. Караджов.</i> Фармакологично лечение на световъртежа.....	29
<i>П. Печалова.</i> Емдогаин – панацея или троянски кон в лечението на пародонтални и лигавични лезии? Обзор върху in vitro проучвания	36

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>Зл. Янкова, Р. Иванчева, Ф. Щерев, В. Юрукова, Г. Белев, Н. Бояджиев, И. Дамянов, Д. Попов, С. Генова и С. Къртев.</i> Коморбидност при ХОББ – кумулиращ ефект на екзогенни и ендогенни фактори	40
<i>Л. Боянова, Ю. Илиева, И. Евстатиев, Л. Давидков, Г. Гергова, Р. Николов, В. Камбуров, Н. Кацаров и И. Митов.</i> Резистентност на <i>Helicobacter pylori</i> към Clarithromycin в различни географски райони в страната.....	46
<i>М. Велizarова, Т. Ячева и К. Цачев.</i> Анализ на диагностично значими еритроцитни цитограми, получени с хематологичен анализатор ADVIA 2120	50
<i>В. Узунова, А. Учиков, М. Мурджева, К. Мурджев и Ж. Грудева-Попова.</i> Ролята на IL-6 при диагностиката на заболяванията на млечната жлеза.....	55
<i>Т. Веков.</i> Анализ на финансовата политика на НЗОК в болничната медицинска помощ през периода 2011-2012 г.	58
<i>Е. Григоров, И. Гетов, Х. Лебанова и Е. Насева.</i> Сравнително фармакоикономическо изследване на Ticagrelor за лечение на болни с остър коронарен синдром в България	63

ИСТОРИЯ НА МЕДИЦИНАТА

<i>Д. Костадинова.</i> Еволюция на концепцията за болнична архитектура	67
<i>М. Драганова и Т. Веков.</i> Исторически аспекти на управлението на времето	73

**ЕМДОГАИН – ПАНАЦЕЯ ИЛИ ТРОЯНСКИ КОН В ЛЕЧЕНИЕТО
НА ПАРОДОНТАЛНИ И ЛИГАВИЧНИ ЛЕЗИИ?
ОБЗОР ВЪРХУ IN VITRO ПРОУЧВАНИЯ**

П. Печалова

Катедра по лицево-челюстна хирургия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

**EMDOGAIN – A PANACEA OR A TROJAN HORSE IN THE TREATMENT
OF PERIODONTAL AND MUCOSAL LESIONS?
A REVIEW ON IN VITRO STUDIES**

P. Pechalova

Maxillofacial Surgery Department, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Авторът обобщава известните знания за ефективността на препарата Emdogain (EMD) върху нормални и малигнени тъкани в устната кухина, базирани върху експериментални in vitro проучвания, които не потвърждават EMD да стимулира отделянето на свързани с карциногенезата цитокини, но EMD стимулира клетъчни функции и процеси в малигнените клетки, вероятно частично инхибира пролиферацията. Това, както и недостатъчните проучвания на действието на EMD върху злокачествените епителни неоплазми, а също и неизвестният състав на препарата позволява да се приеме, че използването на EMD е контраиндицирано при пациенти с орални карциноми и лигавична дисплазия.</p> <p>емдогаин, дисплазия, карцином, устна кухина</p> <p><i>Д-р Петя Печалова, Катедра и клиника „Лицево-челюстна хирургия“, УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, бул. “Пещерско шосе” № 66, IV етаж, 4000 – Пловдив, GSM 0898 468 498, e-mail: pechalova@abv.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>The author have summarized the knowledge of Emdogain (EMD) effectiveness on normal and malignant tissues in the oral cavity, based on experimental in vitro studies that have not confirmed an EMD-induced increase of the production of carcinogenesis-related cytokines; however, the EMD has been found to stimulate other cellular functions and processes in malignant cells, and probably, to partially inhibit proliferation. These findings, as well as the limited studies of the EMD effects on malignant epithelial neoplasms and the unknown composition of the product are the reasons to suggest that the use of EMD is contraindicated in patients with oral carcinoma or mucosal dysplasia.</p> <p>emdogain, dysplasia, carcinoma, oral cavity</p> <p><i>Petia Pechalova, M. D., Maxillofacial Surgery Department, UMHAT „Sv. Georgi“, Medical University, 66, Peshtersko shose Str., Bg – 4000 Plovdiv, GSM +359 898 468 498, e-mail: pechalova@abv.bg</i></p>

Увод

През 1997 г. Hammarstrom и кол. [1] съобщават, че свински емайлови матрикови протеини могат да индуцират образуване на нов цимент и кост в пародонтални дефекти при маймуни. На пазара е предложен тъканен извлек, съставен

от хидрофобни емайлови матрикови протеини, добити от развиващ се свински емайл, наречен Emdogain или EMD (Bioga AB, Швеция). Множество изследвания върху ефективността на препарата доказват клиничната му ефективност в подпомагане на пародонталната регенерация

[2]. Повечето от тези проучвания са фокусирани върху клиничния резултат от лечението с EMD, както и върху действието на препарата върху клетките на пародонта или костта [3]. EMD е приет за клинично безопасен, въпреки че измерването на степента на безопасност е ограничено до установяване на капацитета на препарата да индуцира имунологични реакции или локални постоперативни симптоми, като болка и зъбна чувствителност [4, 5]. Въпреки това Laaksonen и кол. [6] съобщават за случай на развитие на инвазивен орален карцином четири месеца след регенеративно лечение с EMD на пациент с диспластична орална лигавична лезия.

Целта на този обзор е да обобщи наличните знания за ефекта и механизма на EMD върху нормалните и малигнени тъкани в устната кухина.

ДЕЙСТВИЕ НА EMD ВЪРХУ МЕЗЕНХИМНИТЕ КЛЕТКИ

Произлизащи от костта клетки

Костните клетки на алвеолата (остеобласти, остеокласти и техните прекурсори) играят решаваща роля в регенеративните процеси. Известно е, че по време на развитието на периодонциума клетките на зъбния фоликул има способността да се диференцират във фибробласти, циментобласти и остеобласти [7, 8]. EMD стимулира пролиферацията на клетките на зъбния фоликул и увеличава продукцията на костен сиалопротеин и остеоопонтин [7, 9]. EMD подпомага остеогенната диференциация на плурипотентните мезенхимни клетъчни линии в остеобласти и/или хондробласти и стимулира остеогенезата, както и свързаните с хондрогенезата транскрибиращи фактори [10, 11]. EMD стимулира пролиферацията на костномозъчните стромални клетки и остеогенния потенциал чрез повишаване активността на алкалната фосфатаза [12, 13]. EMD увеличава способността на костномозъчните стромални клетки да се диференцират в циментобласти [14], стимулира растежа, пролиферацията и подвижността на остеобластните клетъчни линии и циментобластите, като регулира тяхната генна експресия [15, 16], играе роля в диференциацията на остеобластите чрез регулация на експресията на фенотипните маркери (BSP, клетъчна алкална фосфатаза, остеокалцин) [17, 18]. EMD има ефект върху цитокините, произвеждани от остеобластите – стимулира трансформиращия растежен фактор-бета-едно (TGF- β 1), свързващия тъканите растежен фактор (CTGF) и фибробластния растежен фактор-2 (FGF-2) в човешките остеобластни

клетки [19, 20]. Установен е и протективният ефект на EMD и TGF- β 1 върху остеобластите по отношение на възпалително индуцирана апоптоза [21]. Откритията, касаещи отношението на EMD към костната резорбция, все още са непълни – EMD редуцира RANKL, освободен от остеобластите и ги стимулира да произвеждат OPG, като по този начин инхибира остеокластогенезата и функцията на остеокластите [16, 22]. Освен това се знае, че нивата на RANKL във фибробласти от пародонтален лигамент намаляват значимо под действието на EMD [23]. Установено е, че EMD индуцира остеокластно формиране чрез взаимодействие с RANKL и чрез стимулация от RANKL, отделен от остеобластите [24].

Фибробласти

EMD стимулира пролиферацията, миграцията и заздравяването на раните *in vitro*, индуцира синтеза на матриксен и общ протеин от фибробластите [25]. EMD стимулира синтеза на цитокини: инсулиноподобен растежен фактор (IGF)-I, TGF- β 1, произлизащ от тромбоцитите растежен фактор (PDGF) и интерлевкин (IL)-6 [26]. EMD оказва влияние на ангиогенезата чрез стимулиране на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), освобождаван от фибробластите [27]. Ефектът на EMD върху фибробластната диференциация е комплексен: EMD няма ефект върху активността на алкалната фосфатаза [28]; потиска продуцирането на остеоопонтин и OPG [29]. Въпреки че EMD стимулира образуването на костоподобни нодуларни формации, не индуцира остеобластна диференциация в пародонтален лигамент или гингивални фибробласти [12]. EMD стимулира формирането на минерализирани тъкани чрез модулиране на регулаторни молекули във фибробластите [23].

ДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ ЕПИТЕЛНИТЕ КЛЕТКИ

В процеса на развитие на пародонта молекулите от Hertwig-овото епително влагалище индуцират диференциацията на мезенхимните прекурсори към формиране на пародонтални тъкани. Действието на EMD успешно имитира този процес [30]. Пролиферацията на епителни клетки на Malassez се стимулира от EMD [31]. Но EMD няма ефект върху пролиферацията на епителни клетки от език на плъх [32]. Изследването на действието на EMD върху заздравяване на рани *in vivo* при зайци показва значимо увеличение на раневата епителизация [33]. Данните за действието на EMD върху ендотелната клетъчна пролиферация са противоречиви, но

няма съмнение, че EMD стимулира хемотаксиса на ендотелни клетки [27, 34]. Установено е, че EMD стимулира васкуларизацията около колагенови импланти при мишки [34].

ДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ МАЛИГНЕНИ КЛЕТКИ

Данните, съобщавани в литературата, са противоречиви. Някои автори приемат, че EMD не оказва ефект или инхибира пролиферацията на малигнени клетъчни линии, въпреки че съществуват доказателства в подкрепа на противоположната теза [35, 36, 37]. Установено е, че при тимектомирани мишки с трансплантиран човешки карцином от език, EMD улеснява формирането на метастази [6]. В HeLa-клетъчни линии EMD стимулира продукцията на PDGF-AB, но не влияе върху TGF- β 1 [35]. В противоречие на това други автори установяват повишаване на нивата на TGF- β 1 в клетъчна култура от остеосаркомни клетки под действието на EMD [37]. Съществуват данни, че EMD не влияе върху клетъчната адхезия [32]. EMD стимулира продукцията на MMP-1, 3, 9, но не променя експресията на MMP- 8, 13, 14, а данните за действието му върху MMP-2 са противоречиви [6, 38]. Известно е, че TGF- β 1 и матриксните металопроотеинази имат важна роля в процеса на туморогенеза. MMP стимулират тумор-индуцираната ангиогенеза, регулират и активират растежните фактори, разграждат екстрацелуларния матрикс и базалната мембрана, като улесняват инвазията и метастазирането на туморните клетки. Нивата на някои MMP корелират с агресивността и инвазивността на туморния растеж и са указание за неблагоприятен прогностичен ход на болестта. Ефектът на EMD върху MMP е индикатор за потенциално карциногенно действие [3].

ОБСЪЖДАНЕ

Точният състав на EMD не е известен. Приемат се, че съдържа протеини, идентични с тези, секретирани от Hertwig-овите епителни клетки – амелогенини и неамелогенини, включително енамелин, туфтелин и амелобластин [8, 22]. Действията на амелогенина са сходни с ефектите на растежните фактори, което може частично да обясни резултатите от лечение с EMD [8]. Установено е, че EMD е по-ефективен от амелогенина по отношение стимулиране на фибробластната пролиферация, както и други клетъчни функции [39, 40]. Ето защо се предполага, че EMD съдържа биоактивни фактори, различни от емайловите протеини [39, 41, 42]. Няколко изследвания се опитват да идентифицират цитокините в

EMD, но резултатите са разнородни: TGF- β 1 и подобни на TGF- β субстанции; растежен фактор, подобен на костния морфогенетичен протеин (BMP-like GF) [41]. Установено е, че EMD стимулира експресия на цитокини – MMP-2 и MMP-9 [6]; алкална фосфатаза, остеопротегерин (OPG), остеоопонтин, костен сиалопротеин в мезенхимни и в епителни клетки [7]. Известно е, че изброените субстанции имат отношение към нарастването и метастазирането на злокачествените епителни неоплазми [43]. EMD може да стимулира ангиогенеза, за която е известно, че има ключова роля в нарастването на карциномите, посредством стимулиране освобождаването на съдов ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor – VEGF) и тромбоцитен растежен фактор (platelet-derived growth factor – PDGF) [27, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известните *in vitro* проучвания върху малигнени и бенигнени клетъчни линии не потвърждават EMD да стимулира отделянето на свързани с карциногенезата цитокини, но EMD стимулира клетъчни функции и процеси в малигнените клетки, вероятно частично инхибира пролиферацията. Това, както и недостатъчните проучвания на действието на EMD върху злокачествените епителни неоплазми, а също и неизвестния състав на препаратите е причина използването на EMD да е контраиндицирано при пациенти с орални карциноми и лигавична дисплазия.

Библиография

1. Hammarstrom, L., L. Heijl et S. Gestrelus. Periodontal regeneration in buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. – *J. Clin. Periodontol.*, **24**, 1997, 669-667.
2. Esposito, M., P. Coulthard et H. V. Wothington. Enamel matrix derivate (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. – *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2**, 2003, CD003875.
3. Laaksonen, M., T. Sorsa et T. Salo. Emdogain^R in carcinogenesis: a systematic review of *in vitro* studies. – *J. Oral Sci.*, **52**, 2010, № 1, 1-11.
4. Zetterstrom, O. et al. Clinical safety of enamel matrix derivate (Emdogain) in the treatment of periodontal defects. – *J. Clin. Periodontol.*, **24**, 1997, 697-704.
5. Oringer, R. J. Biological mediators for periodontal and bone regeneration. – *Compend. Contin. Educ. Dent.*, **23**, 2002, 501-512.
6. Laaksonen, M. et al. The enamel matrix derivate (Emdogain) enhances human tongue carcinoma cells gelatinase production, migration and metastasis formation. – *Oral Oncol.*, **44**, 2008, 733-742.
7. Hakki, S. S., J. E. Berry et M. J. Somerman. The effect of enamel matrix derivate on follicle cells *in vitro*. – *J. Periodontol.*, **72**, 2001, 679-687.
8. Zeicher-David, M. Is there more to enamel matrix proteins than biomineralization? – *Matrix Biol.*, **20**, 2001, 307-316.

9. Weishaupt, P. et al. Stimulation of osteoblasts with Emdogain increases the expression of specific mineralization markers. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **106**, 2008, 304-308.
10. Ohayama, M. et al. Enamel matrix derivate on the differentiation of C2C12 cells. – *J. Periodontol.*, **73**, 2002, 543-550.
11. Narukawa, M. et al. Enamel matrix derivate stimulates chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. – *J. Periodontol. Res.*, **42**, 2007, 131-137.
12. Keila, S. et al. In vitro effects of enamel matrix protein on rat bone marrow cells and gingival fibroblasts. – *J. Dent. Res.*, **83**, 2004, 134-138.
13. Guida, L. et al. In vitro biologic response of human bone marrow stromal cells to enamel matrix derivate. – *J. Periodontol.*, **78**, 2007, 2190-2196.
14. Song, A. M. et al. A study of enamel matrix proteins on differentiation of porcine bone marrow stromal cells into cementoblasts. – *Cell Prolif.*, **40**, 2007, 381-396.
15. Klein, M. O. et al. In vitro assessment of motility and proliferation of human osteogenic cells on different isolated extracellular matrix components compared with enamel matrix derivate by continuous single-cell observation. – *Clin. Oral Implants Res.*, **18**, 2007, 40-45.
16. Galli, C. et al. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand modulation by enamel matrix derivate in human alveolar osteoblasts. – *J. Periodontol.*, **77**, 2006, 1223-1228.
17. Hagewald, S. et al. Effects of enamel matrix derivate on proliferation and differentiation of primary osteoblasts. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **98**, 2004, 243-249.
18. Wada, Y. et al. The suppressive effect of enamel matrix derivate on osteocalcin gene expression of osteoblasts is neutralized by an antibody against TGF-beta. – *J. Periodontol.*, **79**, 2008, 341-347.
19. Mizutani, S. et al. Involvement of FGF-2 in the action of Emdogain on normal human osteoblastic activity. – *Oral Dis.*, **9**, 2003, 210-217.
20. Heng, N. H. et al. Enamel matrix derivate induces connexive tissue growth factor expression in human osteoblastic cells. – *J. Periodontol.*, **78**, 2007, 2369-2379.
21. He, J. et al. Enamel matrix derivate inhibits TNF-alpha-induced apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **99**, 2005, 761-767.
22. He, J. et al. Emdogain promotes osteoblast proliferation and differentiation and stimulates osteoprotegerin expression. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **97**, 2004, 239-245.
23. Takayanagi, K. et al. Effects of enamel matrix derivate on bone-related mRNA expression in human periodontal ligament cells in vitro. – *J. Periodontol.*, **77**, 2006, 891-898.
24. Iton, N. et al. Mechanisms involved in the enhancement of osteoclast formation by enamel matrix derivate. – *J. Periodont. Res.*, **41**, 2006, 273-279.
25. Rincon, J. C., H. R. Haase et P. M. Bartold. Effect of Emdogain^R on human periodontal fibroblasts in an in vitro-wound-healing model. – *J. Periodont. Res.*, **38**, 2003, 290-295.
26. Rodrigues, T. L. et al. Effects of enamel matrix derivate and transforming growth factor-beta I on human periodontal ligament fibroblast. – *J. Clin. Periodontol.*, **34**, 2007, 514-522.
27. Shlueter, S. R., D. L. Carnes et D. L. Cochran. In vitro effects of enamel matrix derivate on microvascular cells. – *J. Periodontol.*, **78**, 2007, 141-151.
28. Okubo, K. et al. Participation of endogenous IGF-I and TGF-beta I with enamel matrix derivate-stimulated cell growth in human periodontal ligament cells. – *J. Periodontol. Res.*, **38**, 2003, 1-9.
29. Lossdorfer, S. et al. Enamel matrix derivate promotes human periodontal ligament cell differentiation and osteoprotegerin production in vitro. – *J. Dent. Res.*, **86**, 2007, 980-985.
30. Gestrelius, S., S. P. Lyngstadaas et L. Hammarstrom. Emdogain – periodontal regeneration based on biomimicry. – *Clin. Oral Investig.*, **4**, 2000, 120-125.
31. Rincon, J. C. et al. Enhanced proliferation, attachment and osteopontin expression by porcine periodontal cells exposed to Emdogain. – *Arch. Oral Biol.*, **50**, 2005, 1047-1054.
32. Gestrelius, S. et al. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivate. – *J. Clin. Periodontol.*, **24**, 1997, 685-692.
33. Mirastschijski, U. et al. Effects of topical enamel matrix derivate on skin wound healing. – *Wound Repair. Regen.*, **12**, 2004, 100-108.
34. Yuan, K., C. L. Chen et M. T. Lin. Enamel matrix derivate exhibits angiogenic effect in vitro and in a murine model. – *J. Clin. Periodontol.*, **30**, 2003, 732-738.
35. Lyngstadaas, S. P. et al. Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivate. – *J. Clin. Periodontol.*, **28**, 2001, 181-188.
36. Kawase, T. et al. Cytostatic action of enamel matrix derivate (EMDOGAIN) on human oral squamous cell carcinoma-derived SCC25 epithelial cells. – *J. Periodontol. Res.*, **35**, 2000, 291-300.
37. Lee, A. Z. et al. Stimulation of cytokines in osteoblasts cultured on enamel matrix derivate. – *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, **106**, 2008, 133-138.
38. Goda, S. et al. Emdogain stimulates matrix degradation by osteoblasts. – *J. Dent. Res.*, **87**, 2008, 782-787.
39. Hoang, A. M. et al. Amelogenin is a cell adhesion protein. – *J. Dent. Res.*, **81**, 2002, 497-500.
40. Chong, C. H. et al. Human periodontal fibroblast response to enamel matrix derivate, amelogenin, and platelet-derived growth factor-BB. – *J. Periodontol.*, **77**, 2006, 1242-1252.
41. Suzuki, S. et al. Enamel matrix derivate gel stimulates signal transduction of BMP and TGF-beta. – *J. Dent. Res.*, **84**, 2005, 510-514.
42. Haase, H. R. et P. M. Bartold. Enamel matrix derivate induces matrix synthesis by cultured human periodontal fibroblast cells. – *J. Periodontol.*, **72**, 2001, 341-348.
43. Jin, Y. et al. Overexpression of BMP-2/4,-5 and MMP-1A associated with malignancy of oral epithelium. – *Oral Oncol.*, **37**, 2001, 225-233.